مجلة الدراسات التربوية والعلمية - كلية التربية - الجامعة العراقية
العدد الخامس والعشرون - المجلد الثالث عشر - علوم الكيمياء - آب 2025 م
doi.org/10.52866/esj.2023.13.25.04

تحضير وتشخيص عقار مشتق الاملودوبين وتاثيرة على انزيم الكرياتين كاينيز المنقى من مصل مرضى احتشاء العضلة القلبية

ابتهال عدنان مشرف ، فاضل داود خالد ، شيرين فاروق
جامعة تكريت / كلية العلوم/ قسم الكيمياء
Ibtihaladnan408@gmail.com

مستخلص:

الهدف: تحضير عقار مشتق الاملودوبين ومفاعلتة مع كلوريد الاسبرينايل ودراسة تأثيره على فعالية إنزيم الكرياتين كاينيز المنقى جزئياً من مصل مرضى احتشاء العضلة القلبية.عمل إرساء الجزيئي للمركب ومعرفة درجة تناسقة مع الانزيم الكرياتين كاينيز المنقى من مرضى احتشاء العضلة القلبية .

الخلاصة: تحضير اسبيرينايل من مفاعلة الاسبرين مع كاشف كلوريد الثايونيل ومفاعلة اسبرينايل كلوريد مع عقار املودبين للحصول على ناتج الامايد وهو مشتق الاملودبين تشخيص المركب الناتج في المختبر من طيف الاشعة تحت الحمراء وكيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون وكاربون 13 $IR\text{-}HNMR\text{-}C^{13}$ اجراء الارساء الجزيئي لمشتق الاملودوبين وتجربة المركب المحضرعلى انزيم الكرياتين كاينيز المنقى من مصل مرضى احتشاء العضلة القلبية. تم تنقية إنزيم كرياتين كاينيز جزئيا من دم مرضى احتشاء العضلة القلبية وذلك باستعمال تقنية التبادل الايوني والديلزة وتقنية الترشيح الهلامي باستعمال الهلام (Sephadex G-100)، اذ تم الحصول على قمه واحدة منفردة في جزء التنقية لتقنية الترشيح الهلامي إذ بلغت درجة التنقية للأنزيم المنقى (25.71) وبحصيلة أنزيمية (100.00٪)وفعالية نوعية (U/mg 0.225000)، وكان التركيز الأمثل للمادة الأساس (1M) وأجريت الدراسات الحركية للأنزيم المنقى جزئياً اذ بلغت قيمة ثابت ميكالس _ منتن mmol/L (Km 66.61) والسرعة القصوى IU/L(Vmax 6.89) ، وبلغت درجة الحرارة المثلى لعمل الأنزيم(C^{o} 37) بينما الأس الهيدروجيني الأمثل لعمل الأنزيم (7.5).

الكلمات المفتاحية: مشتق الاملودبين ، انزيم الكرياتين كاينيز ، مرضى احتشاء العضلة القلبية.

Preparation and characterization of amylodopin derivative and its effect on creatine kinase enzyme purified from serum of myocardial infarction patients

Ebtihal Adnan Mushrif , Fadhel Dawood Khaled , Sherine Farouk
Chemistry/Tikrit University/College of Science

Abstract :

Objective: To prepare an amlodopine derivative and react it with aspirinyl chloride, and to study its effect on the activity of creatine kinase, partially purified from the serum of patients with myocardial infarction. To perform molecular docking of the compound and determine its degree of compatibility with creatine kinase, purified from patients with myocardial infarction

Abstract: Aspirin was prepared by reacting aspirin with thionyl chloride and then reacting aspirinyl chloride with amlodipine to produce the amide product, the amlodipine derivative. The resulting compound was identified in vitro by infrared spectroscopy and proton and carbon-13 nuclear magnetic resonance (IR-HNMR). Molecular docking of the amlodopine derivative was performed, and the prepared compound was tested on creatine kinase, purified from the serum of patients with myocardial infarction. Creatine kinase was partially purified from serum of myocardial infarction patients using ion exchange, dialysis, and gel filtration using 100-Sephadex G. A single peak was obtained in the purification fraction using the gel filtration technique. The purification degree of the purified enzyme was 25.71, with an enzyme yield of 100.00% and a specific activity of 0.225000 U/mg. The optimal substrate concentration was 1M. Kinetic studies of the partially purified enzyme were performed, with the Michaelis-Menten constant (mmol/L) being 66.61 km/mL and the maximum velocity (Vmax) being 6.89 IU/L. The optimum temperature for enzyme activity was 37°C, while the optimum pH was 7.5. Conclusion: Creatine kinase was activated by amlodopine derivative with aspirin chloride, prepared from aspirin chloride. Its effect on the activity of creatine kinase purified from serum of heart patients was investigated, which may lead to changes in the energy metabolism of the heart. Amlodipine derivative may affect the stability of the enzyme, which may lead to changes in its stability and activity. It may also affect the chemical structure of the enzyme, which may lead to changes in the structure and function of the enzyme. The purification degree of creatine kinase partially purified by gel filtration chromatography (100-Sephadex G) was 25.71 times, with an enzyme yield of 100.00% and a specific activity of 0.225000 U/mg. The purification of partially purified creatine kinase by ion exchange chromatography using DEAE-Cellulose resin was 26.67 times, with an enzyme yield of 87.50 and a specific activity of 0.233333 U/mg.

Keywords: amlodipine derivative, creatine kinase, myocardial infarction

المقدمة

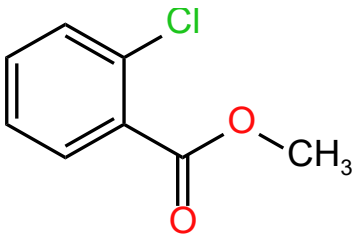
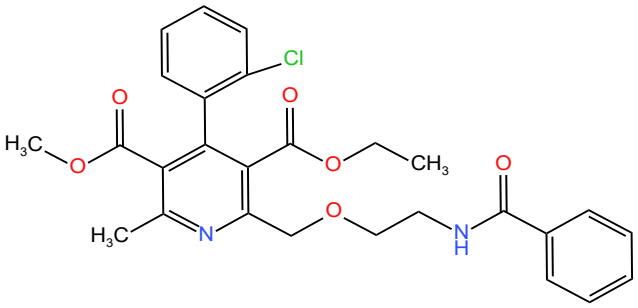
أملوديبين Amlodipine هو مانع قناة الكالسيوم ثنائي هيدروبيريدين يمنع أيونات الكالسيوم من إدخال خلايا العضلات الملساء وعضلة القلب أثناء الاستقطاب. هذا يسبب استرخاء العضلات الملساء داخل الأوعية التاجية. نتيجة لهذا الاسترخاء ، تتمدد الأوعية التاجية ، وبالتالي زيادة تدفق الأكسجين إلى عضلة القلب [1]. يعمل أملوديبين أيضًا على العضلات الملساء في الأوعية الدموية المحيطية لإنتاج تمدد في الأوعية الشريانية المحيطية ، مما يقلل من مقاومة الأوعية الدموية المحيطية وضغط الدم [2، 3]. يحتوي Amlodipine على خصائص مضادة للأكسدة والقدرة على تحسين إنتاج أكسيد النيتريك. (NO) تم امتصاص الأملوديبين ببطء وامتصاص بالكامل تقريبًا من الجهاز الهضمي ولا يتأثر الامتصاص بالطعام [4]. يتم تحويل Amlodipine على نطاق واسع (حوالي 90 ٪) إلى المستقلبات غير النشطة عن طريق التدهور الكبدي ، مع 10 ٪ من المركب الأم و 60 ٪ من المستقلبات التي تفرز في البول [5]. اظهرت الدراسات المختبرية أن ما يقرب من 93 ٪ من الدواء المتداول مرتبط ببروتينات البلازما في مرضى ارتفاع ضغط الدم [6]. يتم الوصول إلى مستويات البلازما المستقرة من amlodipine بعد 8-7 أيام من الجرعات اليومية المتتالية. يتم إفراز حوالي 10 ٪ من amlodipine [7] ويعمل كموسع الأوعية على الشرايين المحيطية ، مما يقلل من المقاومة المحيطية الكلية التي تعمل عليها عضلة القلب[8]. نظرًا لأن معدل ضربات القلب يظل مستقرًا أثناء استخدام الأملوديبين ، فإن انخفاض عبء العمل القلبي يقلل من استخدام طاقة عضلة القلب والطلب على الأكسجين [9]. تمدد الشرايين التاجية الرئيسية والشرايين التاجية الصغيرة ، سواء في المناطق الصحية أو الدماغية ، هو آلية محتملة أخرى لخفض ضغط الدم مع الأملوديبين يزيد التمدد من توصيل الأكسجين لعضلة القلب في المرضى الذين يعانون من تشنج الشريان التاجي [10] [11].

الجزء العملي

تحضير اسبرينايل كلورايد (A1) في دورق جاف حجم (100مل) تم أخذ (2 غم1 0.0 مول) من الاسبرين في (5) مل من ثم كاشف كلوريد الثايونيل (0.01 SOCl مول، 1.19غم)ويسخن عند 50م مدة ثم وصعد على حمام مائي لمدة (3 ساعة) وكان في حالة سائلة ثم برد واغلق باحكام لغرض استعمالة في الخطوة اللاحقة.

تحضير مشتق الاملودبين (A2) في دورق حجم (100مل) تم وضع (1.089غم في 0.01مل) من عقار الاملودبين في (20مل)من رباعي هيدرو فيوران ثم وضع المحلول في حمام بارد واضيف الية (0.01غم ، 1.01غم من ثلاثي اثيل امين، TEA ثم اضيف اليها بشكل قطرات من كلوريد الاسبرينايل المذاب في 10مل من رباعي هيدرو الفوران THF مع التحريك المستمرواستمر التحريك في درجة حرارة المختبر مدة 5 ساعات ثم بخر جزء من المذيب بواسطة الهواء الساخن واضيف الية الماء المقطر الدافئ للتخلص من المواد غير المتفاعلة ثم بالماء المخفف بـ HCl للتخلص من الاملیودوبين الغير المتفاعل ثم جفف واعادت بلورتة بالايثانول .

جدول (2) الصفات الفيزيائية والنسب المئوية للمركبات (A1-A2)

Comp.	R	Color	M.P	Yield
A1		White	138-140	80%
A2		White	198-201	84%

الارساء الجزيئي Molecular docking

• انشاء مجلد للارساء الجزيئي ويكون اسمه باللغة الإنكليزية.

• كل عمليات النمذجة الجزيئية تمت باستخدام مجموعة برامج Autodock vina

• تم رسم الصيغ التركيبية للمركبات باستخدام ChemDraw Professional 16.0 ثم بعد ذلك تم خزنها بامتداد pdb .

• تم تحميل الشكل الثلاثي للبروتينات ذات الرمز (PDB:ID: 2crk)

• ومن بنك بيانات البروتين Protein Data Bank(PDB) web site (https://www.rcsb.org/.

• تم تحويل كل من الليكند والبروتين من صيغة pdb الى صيغة pdbqt باستخدام AutoDo-ckTools:1.5.6 ويتم حفظها بمجلد النمذجة الجزيئية الذي تم انشاءه.

• تمت عملية تحضير البروتين كالاتي:إزالة جزيئات الماءوإضافة الهيدروجينات القطبية. إضافة شحنة Kollman charge

• تم استخدام برنامج Discovery Studio 2020 Client للاظهار الشكل الثنائي الابعاد والثلاثي الابعاد للتداخل بين الليكند والبروتين.

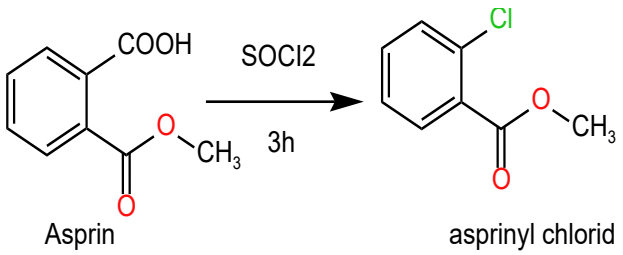
جمع عينات الدم

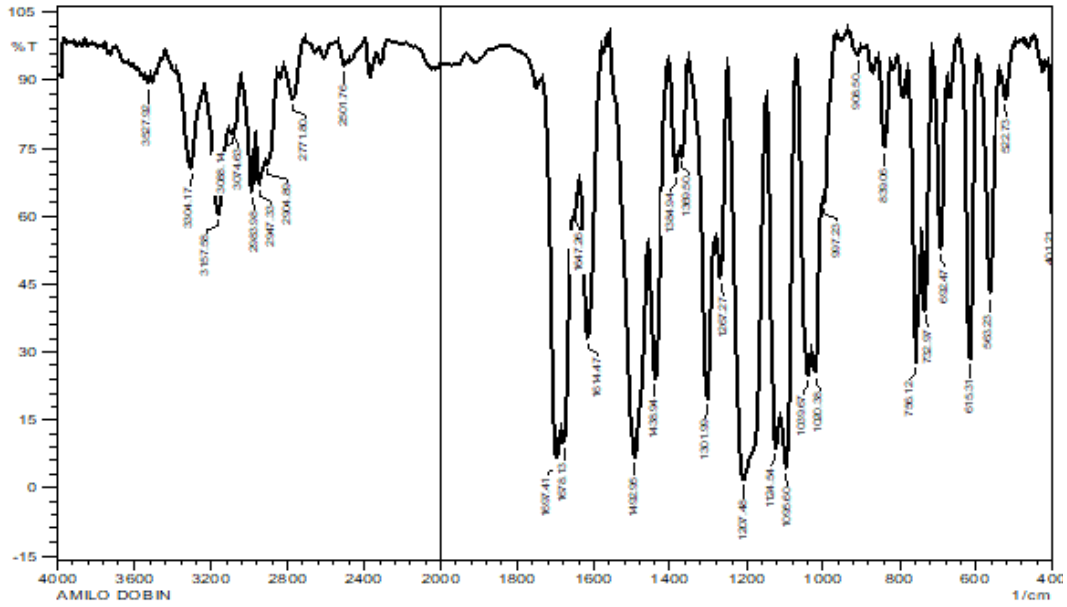
جُمِعَتْ نماذج الدم من اشخاص اصحاء واشخاص يعانون من مرض احتشاء العضلة القلبية وتمَّ جمع الدم في أنابيب اختبار بلاستكية gel tubes ذات الاستخدام مرة واحدة الحاوية على مادة تخثر ومن ثم تم فصل المصل بواسطة جهاز الطرد المركزي بسرعة (5200 دورة / دقيقة) لمدة 15 دقيقة ثم فرغ مصل الدم في أنابيب الاختبار الـ Plain tubes الخالية من مادة التخثر ، ووضعت في ثيرموس Thermos مع ثلج لحين نقلها في اليوم نفسه وقياس مدى تاثير مشتق الاملودوبين على انزيم الكرياتين كاينيز المنقى من مرضى احتشاء العضلة القلبية.

النتائج والمناقشة

تشخيص اسبرينايل كلورايد

تـم تحضـيرة بمفاعلـة الاسـبرين مـع كلوريـد الثايونيـل حسـب المعادلـة الاتيـة:

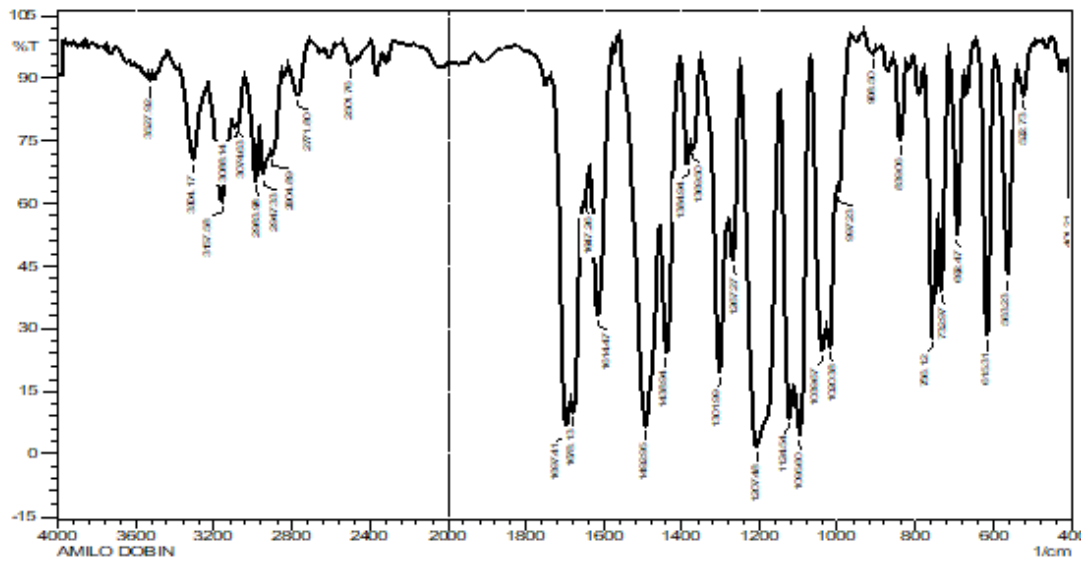




شكل (1) تشخيص اسبرينايل كلورايد بواسطة طيف الاشعة تحت الحمراء (FT-IR)

اهتـزازات تمـدد CH تصـل ذروتهـا عنـد 3071 سـم-1 ، (H-) تتوافـق الـذروة عنـد 2974 سـم-1 مع اهتـزازات تمـدد CH لمجموعـة CH 3 .تصـل ذروة اهتـزازات التمـدد المميـزة للكربونيـل C=O إلى 1687 سـم-1 . هنـاك عـدة ذروات بسـبب اهتـزازات تمـدد CO حـول 1300 إلى 1250 و1150 إلى 1100 سـم-1 (حيث يرتبـط O مبـاشرة بحلقـة البنزيـن كـما هـو الحـال في الفينـول). يوجـد أيضًـا اهتـزاز تمـدد CO عنـد حـوالي 1200 سـم-1 لـ CO لرابـط الإسـترامتصاص الاهتـزازات الممتدة للحلقـة العطرية (ليـس C=C) البنزين العطريـة عنـد ~1600 – 1450 سـم-1 .. تنتـج اهتـزازات تمـدد أيـون الهيدروكسـيل نطاقًـا عريضًـا ، بسـبب الرابطة الهيدروجينيـة ، يـتراوح بـين 3800 و2600 ذروة عنـد حـوالي 3200 سـم-1 . إن غيـاب نطاقـات المجموعـة الوظيفيـة المحـددة للكابوكسـيل واختفائهـا في اسـبرينايل كلورايـد الأخـرى سـوف يُظهـر أن مجموعـة وظيفيـة معينـة غائبـة عـن البنيـة الجزيئيـة.

تشخيص عقار الاملودبين

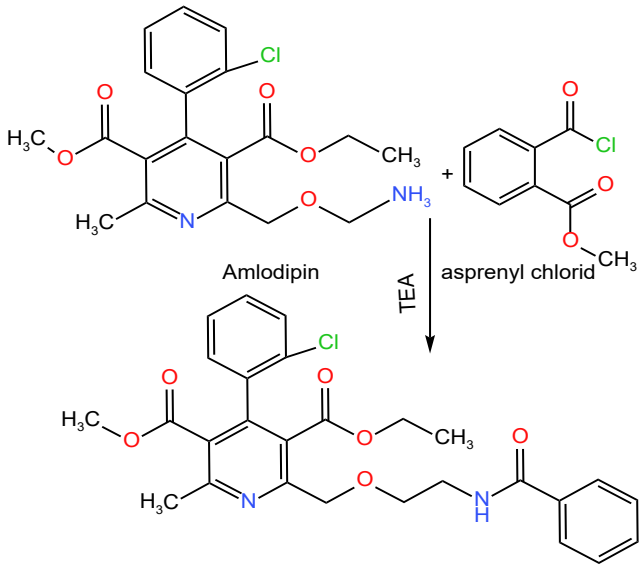


شكل (2) تشخيص اسبرينايل كلورايد بواسطة طيف الاشعة تحت الحمراء

تم تشخيص المركب الناتج بواسطة طيف (FT-IR) كما في الشكل للمركب (A2) اذ أظهر الطيف حزمة امتصاص عند التردد cm^{-1} (2958 تعود لمجموعة (C-H) الأروماتية كما لوحظ ظهور حزم عند التردد cm^{-1} (2947.9) تعود لمط أواصر (C-H) الأليفاتية كما ظهرت حزمة عد التردد 1685 (cm^{-1}) تعود الى مجموعة (N-C=O) وامكن ملاحظة ظهور حزم عند التردد (1688) cm^{-1} تعود الى مجموعة (O-C=O) وحزمتين عند التردد $^{1-}$(1437-1434) والتي تعود لمط آصرة (C=C) الأروماتية ولوحظ ظهور حزمة امتصاص ضمن المدى cm^{-1} (3369) تعود لبروتون مجموعة N-H الامايدية، حزم عند التردد(3300) ظهور حزمة امتصاص ضمن المدى cm^{-1} (3234) وحزمة عند التردد(3300) تعود لبروتون مجموعة (OH).

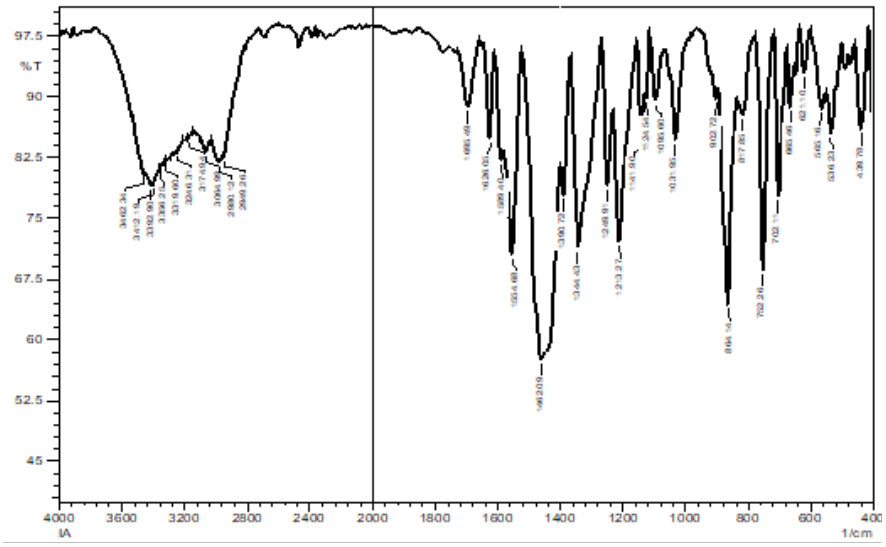
تشخيص مشتق الاملودوبين

تم مفاعلة عقارالاملودبين amylodopine مع الاسبرينايل كلورايد chlorinated aspirin بوجود تراي اثلين امين TEA حسب المعادلة التالية تم تشخيص المركب بعد التغير في بعض الصفات الفيزيائية مثل درجة الانصهار حيث لوحظ ارتفاع كبير بدرجة الانصهار وكذلك تم تشخيصة بواسطة طيف الاشعة تحت الحمراء (FT-IR) كما في المخطط ادناه.



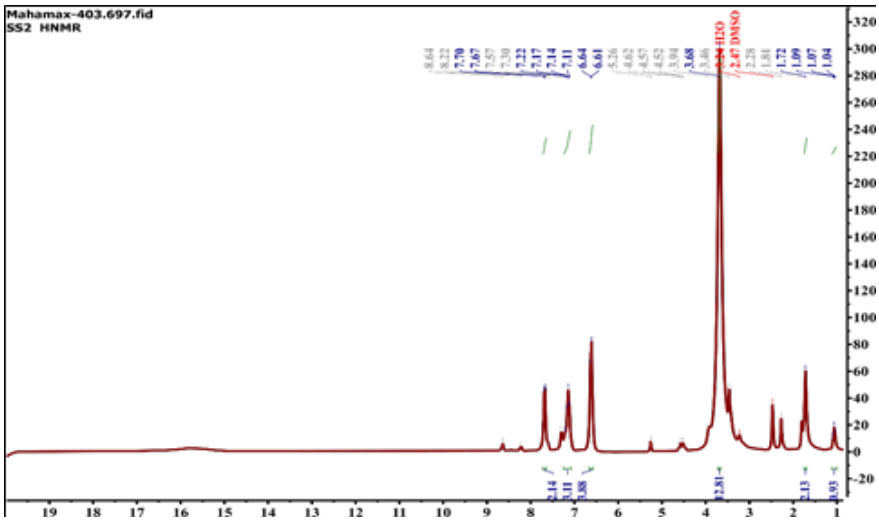
الشكل(3):سير التفاعلات اسبرينايل مكلور مع الاملودوبين للمركب (3A)

تم تشخيص المركب الناتج بواسطة طيف (FT-IR) كما في الشكل للمركب (A2) اذ أظهر الطيف حزمة امتصاص عند التردد cm-1 (3064) تعود لمجموعة (C-H) الأروماتية كما لوحظ ظهور حزم عند التردد cm-1 (2949-2980) تعود لمط أواصر (C-H) الأليفاتية كما ظهرت حزمة عد التردد (cm-1 1695) تعود الى مجموعة (N-C=O) وامكن ملاحظة ظهور حزم عند التردد (cm-1(1626 تعود الى مجموعة (O-C=O) وحزمتين عند التردد (cm-1(1554-1589 والتي تعود لمط آصرة (C=C) الأروماتية ولوحظ ظهور حزمة امتصاص ضمن المدى cm-1 (3412) تعود لبروتون مجموعة ((OH N-H الامايدية كما في الشكل (4-4) ادناه :



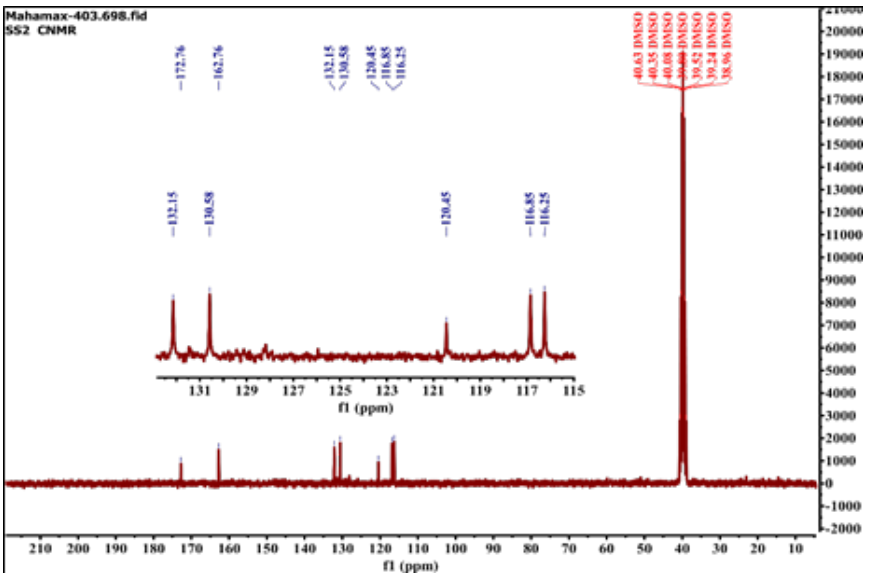
الشكل(4): طيف الاشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (A2)

كما اظهر طيف (^{1}H-NMR) للمركب (A3) كما في الشكل (4-4) إشارة احادية عند الموقع ppm (1.04) تعود الى مجموعة (RCH_3) كما ظهرت إشارات متعددة عند التردد ppm (7.2-7.1) تعود الى بروتونات الحلقة الأروماتية ، أحادية عند الموقع (8.25) تعود لبروتون (N=C-H-) بالإضافة الى ظهور إشارة عند الموقع (11.87) تعود الى بروتون مجموعة (OH) كما في شكل (3-4) أدناه :



الشكل(5): طيف الرنين النووي المغناطيسي HNMR للمركب (A2)

اما في طيف C^{13}NMR فقد ظهرت حزمة أحادية 39.80 C-C,-CH3وظهور حزمتين عند 132-130تعود الى الحلقة الاروماتية وحزمة عند 162تعود RCORالاسترية وحزمه متعددة116.85,116.25 ,120.45 تعود الى C=C كما في الشكل (5-4) ادناه:



الشكل(6): طيف الرنين النووي المغناطيسي C^{13}NMR للمركب (3A)

إنزيم الكرياتين كاينيز CK-MB

الكرياتين كاينيز هو بروتين سيتوبلازمي يشارك في نقل الفوسفات في الميتوكوندريا[1]. CK-MB هو الإنزيم القلبي الأساسي لتشخيص احتشاء عضلة القلب يوجد كيناز الكرياتين في جميع أنسجة العضلات وهو غير محدد لإصابة الخلايا العضلية؛ ومع ذلك، فإن كيناز الكرياتين-MB محدد نسبيًا لأنسجة عضلة القلب . يمكن الكشف على كيناز الكرياتين-MB في المصل في غضون 4 إلى 6 ساعات من بداية نقص تروية عضلة القلب؛ ومع ذلك، قد يستغرق الأمر ما يصل إلى 12 ساعة في بعض المرضى[2]. تعود مستويات كيناز الكرياتين-MB إلى خط الأساس في غضون 36 إلى 48 ساعة، وبالتالي، يجب تفسير الارتفاعات في كيناز الكرياتين-MB بحذر التي يُشتبه فيها أيضًا في إصابة العضلات الهيكلية أو المرض، حيث يتم إطلاق كيناز الكرياتين-MB من العضلات الهيكلية التالفة[3].

الفعالية السريرية لإنزيم الكرياتين كاينيز:

يعد أنزيم CK مفيد في تشخيص الامراض اذ نجد أرتفاع فعاليته عند الاصابة بالاحتشاء القلبي (MI) وإن زيادة فعاليته تبدا بعد 4-6 ساعات من بداية الالم الصدري وتعود الى مستوياته الطبيعية بعد (72) ساعة وهذا يعود الى التلف الحاصل في أغشية القلب مما يؤدي الى تحرر الانزيم وظهوره بتركيز عالٍ في الدورة الدموية (4) تم اعتبار CK-MB المعيار القياسي لتشخيص MI من الثمانينيات حتى أواخر التسعينيات (12) (13) وتزداد الحساسية التشخيصية لكل من CK-MB (النشاط أو الكتلة) والتروبونين بشكل ملحوظ مع مرور الوقت (4) (5) كما اشارت نتائج تنقية الانزيم في الجدول ادناة بأن درجة تنقية إنزيم الكرياتين كاينيز المنقى جزئياً بطريقة كروموتوغرافيا الترشيح باستعمال الهلام Sephadex G-100 بلغت (25.71) مرة وبحصيلة إنزيمية (100.00٪)وفعالية نوعية (0.225000 U/mg) كما بلغت درجة تنقية إنزيم الكرياتين كاينيز المنقى جزئياً بطريقة كروماتوغرافيا التبادل الأيوني باستخدام راتنج السليلوز DE-AE-Cellulose (26.67) مرة بحصيلة أنزيمية (87.50) وفعالية نوعية (0.233333 U/mg) .

جدول(1) فصل و تنقية الجزئية لإنزيم الكرياتين كاينيز من مصل مرضى القلب

Purification Steps	Total Volume mL	Activity U/L	Total Activity	Protein g/dL	Total Protein	Specific Activity U/mg	Recovery Yielld %	Purification Total Protein
Crude	10	24	240.000	0.21	2.1	0.008750	100.00	1
Precepitation	10	21	210.000	0.48	4.8	0.022857	87.50	2.61
Dialysis	10	18	180.000	3.70	37	0.205556	75.00	23.49
Ione-Exchange	5	21	105.000	4.90	24.5	0.233333	87.50	26.67
Gel Filtration	5	24	120.000	5.40	27	0.225000	100.00	25.71

دراسة تأثير المشتق الاملودوبين المحضر على فعالية انزيم الكرياتين كاينيز

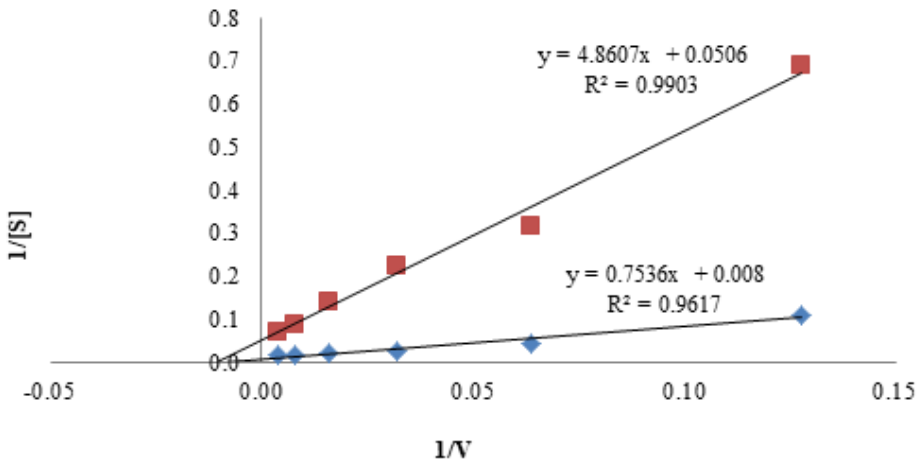
تم استخدام عدة تراكيز لمشتق الاملودوبين باستخدام DMSO كمذيب حيث حضر محلول stock solution بتركيز 100 mg\ml ثم حضرت التراكيز الاتية (500,50,5 , 0.05 , 0.005 , 0.0005) باستخدام التخفيف serial dilution ومن ثم اضيف 10µl الى عينة المصل وقدرت فعالية انزيم الكرياتين كاينيز (CK) حيث تمت زيادة في نشاط الإنزيم بزيادة تركيز العقاركما موضح في جدول (2) ادناه وهذا يتفق مع الدراسات السابقة (4) (2) التي اجريت على الفئران المصابة بفرط الكوليسترول وذلك من خلال معالجتها بمادة استريه بعد تخفيفها حيث لوحظ زيادة نشاط انزيم الكرياتين كاينيز لدى الفئران التي تمت معالجتها مقارنة مع الفئران التي لم تتم معالجتها بالمادة الاسترية (6) وذلك كون هذه المركبات تعتبر من مثبطات بيتا مضادات الأكسدة التي تكتسح الجذور الحرة داخل الجسم وبالتالي تعمل على تقليل اعراض الامراض الناتجة عن النشاط المنخفض الكرياتين كاينيز مثل امراض القلب والأوعية الدموية ومنها مرض احتشاء العضلة القلبية وان نوع التثبيط تنافسي[5] وان قيم (Vmax,km, Vmax-I) لمشتق الاملودوبين هي(Vmax=125 IU/L و IU/L Km= 94 mmol/L, Vmax-I = 20).

جدول (2) التراكيز المحضرة من
(Inh. Activity Substrate Conc)

.Substrate Conc mg/10 mL	Inh. Activity U/L
500	3.15
50	5.85
5	11.7
0.5	16.2
0.05	19.35
0.005	21.15
0.0005	23.4

جدول (3) قيم (Km,Vmax,Vmax-I)
في رسم المنحني القياسي ادناة لمشتق الاملودوبين

Km	Vmax	Vmax-I
94	125	20



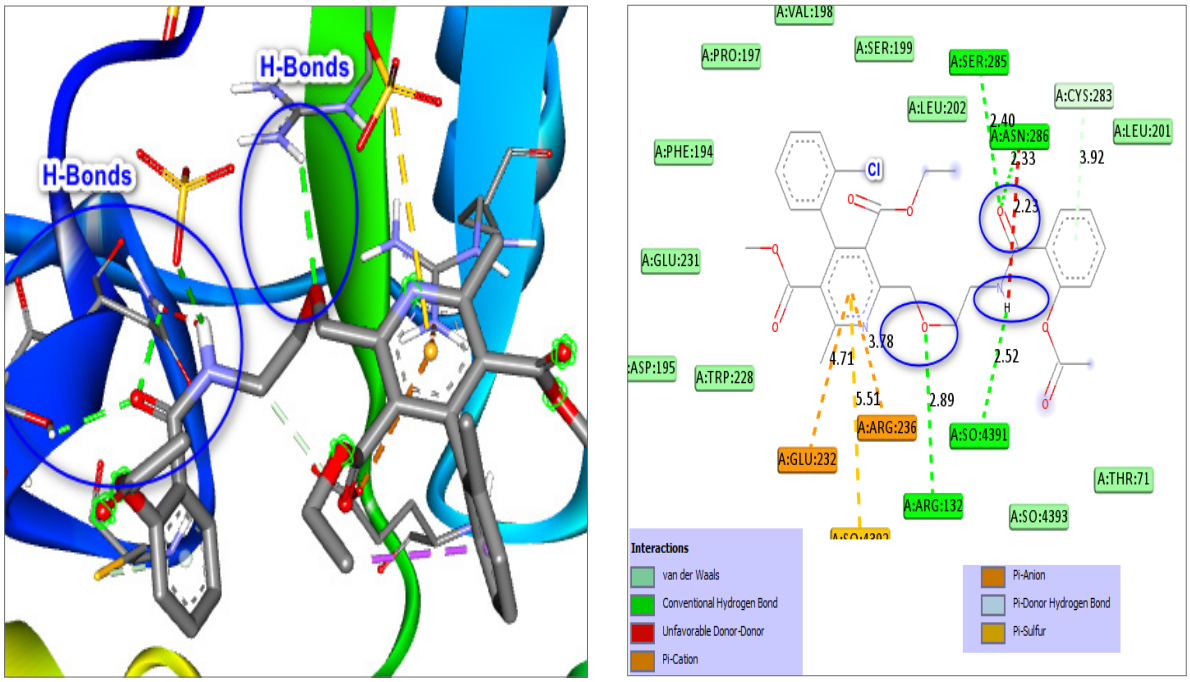
شكل (7) حساب معادلة ميكاليس ومنتن لمشتق الاملودوبين على انزيم الكرياتين كاينيز

الارساء الجزيئي Molecular docking

الالتحام الجزيئي يمكن وصفه بدقة هو دراسة التداخل بين الليكند (جزيئة عضوية غالبا) وموقع الارتباط في البروتين الهدف عن طريق المحاكاة بواسطة الكومبيوتر وباستخدام برمجيات مخصصة لهذا الغرض. اذ يلعب الارساء الجزيئي دور بارز في تصميم الادوية ذات العلاقة rational drug de-sign ويساعدنا في فهم وتفسير فعالية بعض الادوية والمركبات العضوية. تم اجراء النمذجة الجزيئية لمشتق الاسبرين-املودبين ضد انزيم الكرياتين كاينيز Creatin kinase ذو الرمز (PDB:ID: 2crk) وتم تحديد الصندوق الشبكي Grid box لهذا البروتين باستخدام AutoDockTools:1.5.6 وكانت النتائج كما موضح في الجدول ادناه.

جدول(2) نتائج الارساء الجزيئي لمشتق الاسبرين-املودبين ضد انزيم الكرياتين كاينيز

Comp No.	Affinity (Kcal/mol)	RMSD l.b. (A°)	RMSD u.b. (A°)	Distance (A°)	Main residue	Type of Interaction
الاسبرين-املودبين	-6.1	5.068	10.136	2.89432	A:ARG132:HH22 - :UNK1:O	Conventional Hydrogen Bond
				2.39512	A:SER285:HG - :UNK1:O	Conventional Hydrogen Bond
				2.33304	A:ASN286:HD21 - :UNK1:O	Conventional Hydrogen Bond
				2.52205	:UNK1:H - A:SO4391:O1	Conventional Hydrogen Bond
				3.75809	:UNK1:C - :UNK1:O	Carbon Hydrogen Bond
				3.77894	A:ARG236:NH2 - :UNK1	Pi-Cation
				4.70668	A:GLU232:OE2 - :UNK1	Pi-Anion
				3.91748	A:CYS283:SG - :UNK1	Pi-Donor Hydrogen Bond;Pi-Sulfur



شكل (7) يمثل التركيب ثنائي البعد 2D(اليمين) والثلاثي البعد 3D (اليسار) للالتحام الجزيئي لتداخل لمشتق الاسبرين–املودبين ضد انزيم كرياتين كاينيز Creatin kinase ذو الرمز (PDB:ID: 2crk)

تم تداخل مشتق الاسبرين–املودبين المحضر عند قيمة درجة الارساء (docking score) تساوي Kcal/mol 6.1- وظهرت قيمة RMSD (root maen squar deviation) عند القيم (5.068, 10.136 Aº) واظهرت الصور المقطعية الثنائية والثلاثية الابعاد وجود ثلاثة من الروابط الهيدروجينية بين متبقيات الحامض الاميني A:ASN:286, A:SER:285, وبين مجموعة الكاربونيل، بين متبقيات الحامض الاميني A:SO_4:391 مع مجموعة NH، وبين متبقيات الحامض الاميني A:ARG:132 مع رة الاوكسجين الايثرية، بالإضافة الى بعض الاتباطات مثل pi-sul-fur و pi-Anion, pi-cation ، كما موضح في جدول (2) والشكل (7).

الاستنتاج:

تم تنشيط إنزيم الكرياتين كاينيز باستعمال مشتق الاميلودوبين مع كلورايد الاسيرينايل المحضر من كلورة الاسبرين ومعرفة تأثيرة على نشاط إنزيم الكرياتين كاينيز المنقئ من مصل مرضى القلب، مما قد يؤدي إلى تغييرات في عملية التمثيل الغذائي للطاقة في القلب يمكن أن يؤثر مشتق الأميلوديين على ثبات الإنزيم، مما قد يؤدي إلى تغييرات في استقرار الإنزيم وفعاليته. ويمكن و على تركيب الإنزيم الكيميائي، مما قد يؤدي إلى تغييرات في بنية الإنزيم ووظائفه. بلغت درجة تنقية إنزيم الكرياتين كاينيز المنقى جزئياً بطريقة كروموتوغرافيا الترشيح باستعمال الهلام 100–(25.71) Sephadex G مرة وبحصيلة إنزيمية (100.00٪) وفعالية نوعية

Disposition. 2019;47(10):1122. https://doi.org/10.1124/dmd.119.086744

7. Seong SJ, Ohk B, Kang WY, Gwon M-R, Kim BK, Cho S, et al. Pharmacokinetic drug interactions between amlodipine, valsartan, and rosuvastatin in healthy volunteers. Advances in therapy. 2019;36:1642-56. https://doi.org/10.1007/s12325-019-00976-9

8. Bijsmans E, Doig M, Jepson R, Syme H, Elliott J, Pelligand L. Factors influencing the relationship between the dose of amlodipine required for blood pressure control and change in blood pressure in hypertensive cats. Journal of Veterinary Internal Medicine. 2016;30(5):1630-6. https://doi.org/10.1111/jvim.14562

9. Tepel M, Hopfenmueller W, Scholze A, Maier A, Zidek W. Effect of amlodipine on cardiovascular events in hypertensive haemodialysis patients. Nephrology Dialysis Transplantation. 2008;23(11):3605-12. https://doi.org/10.1093/ndt/gfn304

10. Putri EN, Mustika M, Asra R. The Review: The Discovery and Development of Amlodipine Drug: School of Pharmaceutical Science (STIFARM) Padang ,West Sumatra, Indonesia, 25417. Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development. 2022;10(3):52-7. https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00286

11. Vaswani A, Khaw HJ, El-Medany A, Dougherty S. Cardiology in a Heartbeat: Scion Publishing Ltd; 2022.

12. Hofbauer P, Jahnel SM, Mendjan S. In vitro models of the human heart. Development. 2021;148(16):dev199672. https://doi.org/10.1242/dev.199672

(U/mg 0.225000). بلغت درجة تنقية إنزيم الكرياتين كاينيز المنقى جزئياً بطريقة كروماتوغرافيا التبادل الأيوني باستخدام راتنج السليلوز DE-AE-Cellulose (26.67) مرة بحصيلة أنزيمية (87.50)وفعالية نوعية (0.233333 U/mg) .

References:

1. Salazar T, Gonzalez A, Bandyopadhyay D. Dihydropyridines as calcium channel blockers: An overview. Journal of Analytical & Pharmaceutical Research. 2017. https://doi.org/10.15406/japlr.2017.05.00148

2. de Oliveira MG, Nadruz Jr W, Monica FZ. Endothelial and vascular smooth muscle dysfunction in hypertension. Biochemical pharmacology. 2022;205:115263. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115263

3. Barbosa AD, Sá LG, Neto JB, Rodrigues DS, Cabral VP, Moreira LE, et al. Activity of amlodipine against Staphylococcus aureus: association with oxacillin and mechanism of action. Future Microbiology. 2023;18(8):505-19. https://doi.org/10.2217/fmb-2022-0230

4. Sheraz MA, Ahsan SF, Khan MF, Ahmed S, Ahmad I. Formulations of amlodipine: a review. Journal of pharmaceutics. 2016;2016(1):8961621. https://doi.org/10.1155/2016/8961621

5. Agent A-A, Brampton O. PrTA-RO-AMLODIPINE. 2020.

6. Zhang D, Hop CE, Patilea-Vrana G, Gampa G ,Seneviratne HK, Unadkat JD, et al. Drug concentration asymmetry in tissues and plasma for small molecule–related therapeutic modalities. Drug Metabolism and

Kazem Z. Association between En- .13
hancing Learning Needs and Demographic Characteristic of Patients with Myocardial Infarction: العلاقة بين تعزيز احتياجات التعلم والخصائص الديموغرافية لمرضى احتشاء عضلة القلب. Iraqi National Journal of Nursing Specialties. 2022;35(2):17-21. https://doi.org/10.58897/injns.v35i2.528

14. Puddu PE, Menotti A. Heart diseases of uncertain etiology: A new definition of heart failure for epidemiological studies. MDPI; 2023. p. 132. https://doi.org/10.3390/jcdd10030132

15. Horjus D. Creatine kinase and cardiovascular disease2019.

16. Smith CS, Bottomley PA, Schulman SP, Gerstenblith G, Weiss RG. Altered creatine kinase adenosine triphosphate kinetics in failing hypertrophied human myocardium. Circulation. 2006;114(11):1151-8. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.613646

17-1-. Hammadi MH, Hamoodi SR. تقييم بعض من المؤشرات الحيوية الحالية كمنبآت مبكرة ومختصة باحتشاء العضلة القلبية الحاد والمزمن في وحدات العناية القلبية Evaluation of some present biomarkers as early and specific predictor of acute and chronic myocardial infarction in cardiac care unit. د. مهدي حيدر حمادي المركز العراقي لإمراض القلب/ قسم الفسلجه د. نوري محمد لعيبي الجامعة المستنصرية/ كلية العلوم/ قسم علوم الحياة د. سالم رشيد حمودي كلية الطب/ جامعة بغداد/ فرع علم الامراض.

– 182. در، ا ءشع، فارؤالراوي خ، سياً العولى ع. راسة التاثير الزمني لمستوى أنزيم القلب كريادين كاينيز CK-MB وبعض المؤشرات الحيوية في المرضى المصابين باحتشاء العضلة الق. Iraq Journal of Market Research & Consumer Protection/Al-Mağallaẗ al-ʿIrāqiyyaẗ li-Buḥūṯ al-Sūq wa-Ḥimāyaẗ al-Mustahlik. 2019;11(2).

193-. Masood B, Moorthy M. Causes of obesity: a review. Clinical Medicine. 2023;23(4):284-91.

– 20 4. الكريم عمع، المولى سع، الراوي خف. دراسة التأثير الزمني لمستوى أنزيم القلب كرياتين كاينيز CK-MB وبعض المؤشرات الحيوية في المرضى المصابين باحتشاء العضلة القلبية وعجز القلب في مدينة الرمادي: دراسة التأثير الزمني لمستوى أنزيم القلب كرياتين كاينيز CK-MB وبعض المؤشرات الحيوية في المرضى المصابين باحتشاء العضلة القلبية وعجز القلب في مدينة الرمادي. Iraqi Journal of Market Research and Consumer Protection. 2019;11(2):62-8.

-.21-5- Wang JG, Palmer BF, Vogel Anderson K, Sever P. Amlodipine in the current management of hypertension. The Journal of Clinical Hypertension. 2023;25(9):801-7.

226-. Al-Zamely OMY, Al-Taei BM. Isolatio Process of Leucocyte Cells.